

## 高発癌環境におけるグレリンの作用と微小転移巣に対するグレリンの影響

研究分担者 片岡 寛章

（宮崎大学医学部病理学講座 腫瘍・再生 病態学分野 教授）

### 研究要旨

グレリンのがん患者への臨床応用にあたり、生体内におけるグレリンのがん細胞・組織への影響に関して基礎的知見を得るために、アゾキシメタン投与後にデキストラン硫酸誘導大腸炎を惹起し、その結果生じる大腸発がんに対するグレリン投与の発がんへの影響を検証した。その結果、グレリン投与によって形成腫瘍数が有意に減少することが示された。大腸組織における炎症性サイトカインの発現はグレリン投与で低下しており、グレリンの有する抗炎症作用が発がん抑制効果をもたらしていると考えられた。なお、転移巣形成はいずれの群にも認められず、グレリン投与の転移への影響は検証できなかった。

### A. 研究目的

グレリンのがん患者への臨床応用にあたり、生体内におけるグレリンのがん細胞・組織への影響に関して基礎的知見を得る。

管に形成された腫瘍の数を計測し、組織サンプルを採取して解析を行った。炎症性サイトカインの発現は腸管組織から抽出した核酸を用いて RT-PCR 法で検討した。

### B. 研究方法

大腸炎発がんマウスモデルを用い、グレリン投与の発がんへの影響を検証した。

生後8週のマウス（オス）に発癌イニシエーターとしてアゾキシメタン(AOM)を腹腔内単回投与し、その1週間後から発癌プロモーターとして2%デキストラン硫酸(DSS)1週間飲水を3回反復投与することにより、大腸炎を誘発し、大腸発癌モデルとした。グレリン投与の影響は、生理食塩水に溶解したグレリンをDSS投与時に腹腔内投与(3 nmoles/day)し、生理食塩水のみを投与した群と比較することで検証した。AOM投与後12週間の時点でマウスを安楽死させ、解剖後、腸

（倫理面への配慮）

すべての動物実験は動物愛護と生命倫理の精神に基づき、学内委員会の認可を受けたうえで行った。

### C. 研究結果

グレリン投与群(n = 11)と非投与群(n = 9)の比較では、両群間において形成大腸腫瘍(組織学的には腺癌)の数が異なり、グレリン投与群では腫瘍形成が顕著に抑制されていることが明らかとなった。両群においてグレリン受容体 mRNA の発現には差は見られなかったが、DSS投与後にみられる炎症性サイトカイン(TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ )の発

現は、特に近位大腸において、グレリン投与群で低い傾向が認められた。なお、両群共に転移巣の形成は見られなかった。

#### D. 考察

グレリン投与はマウス大腸炎発がんモデルにおいて有意に発癌を抑制した。DSS 投与後大腸組織における炎症性サイトカイン発現がグレリン投与によって低下したこと、また、既にこれまでの研究で明らかにしたように、Apc 変異マウスモデルにおいてはグレリン投与は腫瘍形成数に対して影響を示さなかったことから、マウス大腸大腸炎発がんモデルにみられたグレリン投与による発がん抑制は、グレリンが有する抗炎症作用に起因していると考えられた。

#### E. 結論

マウス大腸炎発がんモデルにおいて、グレリン投与は発癌頻度を顕著に抑制する。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1. Kataoka H, Kawaguchi M, Kanemaru A, Fukushima T, Matsumoto N, Nakazato M. Ghrelin administration suppresses inflammation-associated colorectal carcinogenesis in mice. The 105th Annual Meeting of the American Association of Cancer Research, poster, San Diego, April 5-9, 2014

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし